Rapporti pubblicati su Cagrilintide come agonista del recettore dell'amylin

21 ottobre 2026

Gli articoli pubblicati identificano cagrilintide come un agonista del recettore dell'amylin a lunga durata d'azione, e non come un altro peptide GLP-1 o un peptide incretinico duale, e tali registrazioni non stabiliscono nulla riguardo all'uso dei flaconcini da ricerca. Cagrilintide è per la ricerca di laboratorio

Rapporti pubblicati su Cagrilintide come agonista del recettore dell'amylin

Gli articoli pubblicati identificano cagrilintide come un analogo dell'amylin a lunga durata d'azione e come agonista del recettore (talvolta denominato dual amylin-calcitonin receptor agonist o DACRA), e non come un agonista del recettore GLP-1 né come un peptide incretinico duale quale semaglutide, tirzepatide o retatrutide. Amylin è un ormone delle cellule beta pancreatiche di 37 aminoacidi, co-secreto con l'insulina, che agisce principalmente nell'area postrema del rombencefalo per promuovere la sazietà, rallentare lo svuotamento gastrico e sopprimere la secrezione postprandiale di glucagone. Cagrilintide è stato progettato con una modificazione lipidica N-terminale e con variazioni di sequenza per migliorare la solubilità, ridurre la propensione alla fibrillazione e prolungare l'emivita per una somministrazione una volta alla settimana, mantenendo una farmacologia di tipo amylin.

Le registrazioni indicizzate, compresi articoli di chimica dello sviluppo, studi di biologia strutturale, esperimenti preclinici di knockout del recettore e sperimentazioni cliniche randomizzate, lo classificano in modo coerente come agonista del recettore dell'amylin. Viene frequentemente studiato in associazione a dose fissa con l'agonista del recettore GLP-1 semaglutide (come CagriSema), proprio perché le due vie sono complementari e non ridondanti. I rapporti clinici descrivono differenze tra i bracci assegnati nella variazione percentuale del peso corporeo, nell'HbA1c e nell'incidenza degli eventi avversi rispetto al placebo o a comparatori attivi in adulti con sovrappeso, obesità o diabete di tipo 2. Ciascuna sintesi riportata di seguito indica il tipo di studio e una limitazione registrata. Si tratta di osservazioni tratte da studi pubblicati di sviluppo farmaceutico. La segnalazione di una sperimentazione sull'uomo non è una guida a utilizzare in tal modo il materiale da ricerca. Cagrilintide è solo per la ricerca di laboratorio.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

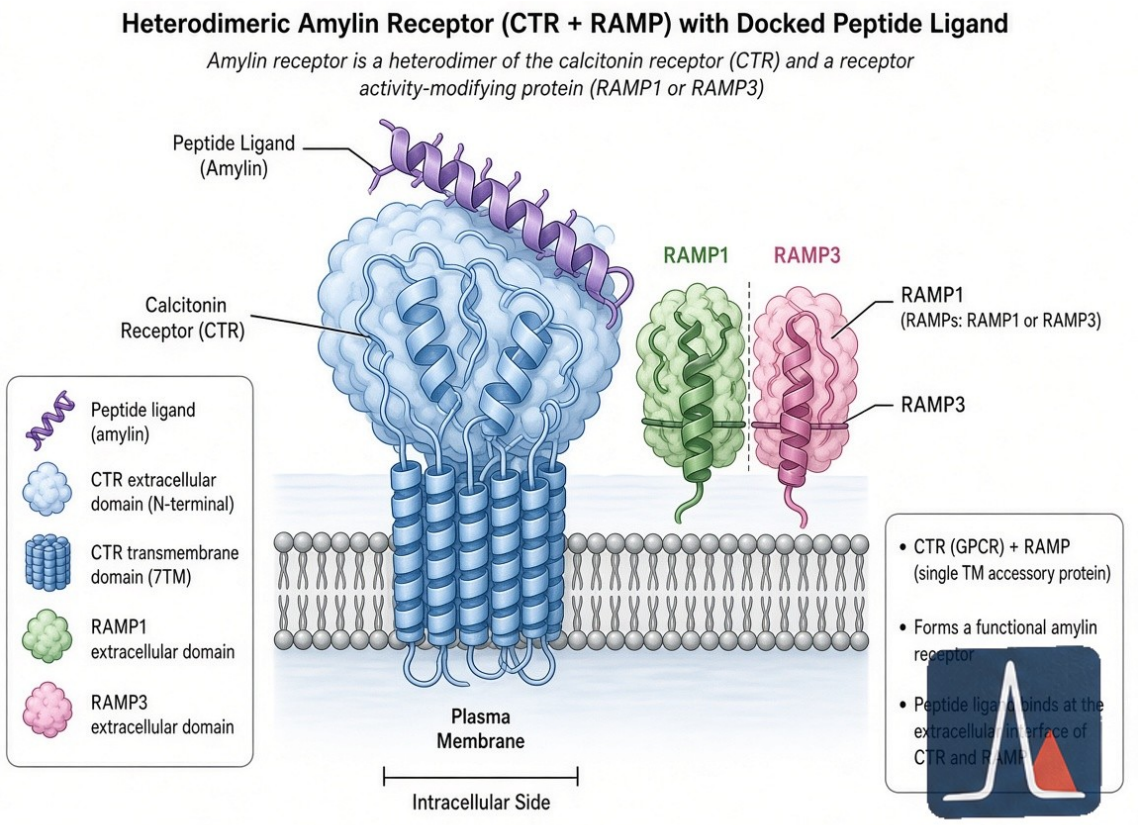


Figura 1. Rappresentazione del complesso recettoriale dell'amylin (CTR + RAMP) che cagrilintide attiva secondo gli studi strutturali e funzionali pubblicati.

Farmacologia recettoriale e studi strutturali (articoli in_vitro e di metodo, 2025)

Diversi articoli del 2025 hanno impiegato la microscopia crioelettronica per risolvere le strutture del cagrilintide legato agli stati attivi accoppiati a Gs del recettore della calcitonina (CTR) e dei tre complessi recettoriali dell'amilina (AMY1R = CTR+RAMP1, AMY2R = CTR+RAMP2, AMY3R = CTR+RAMP3). Le strutture hanno mostrato una modalità di legame di tipo amilina a «bypass», in cui il C-terminale del peptide impegna il dominio extracellulare mentre l'elica N-terminale interagisce con il fascio transmembrana. Le caratteristiche molecolari principali comprendevano un ponte salino intramolecolare (Glu14-Arg17) che stabilizza la conformazione elicoidale, l'ancoraggio di Phe23 all'interfaccia transmembrana-micella e l'interazione di Pro37 con il dominio extracellulare del recettore. Saggi funzionali del cAMP hanno confermato una potenza di segnalazione Gs non selettiva su CTR e sui recettori AMY, con attività limitata sui recettori del CGRP o dell'adrenomedullina. Questi dati distinguono il cagrilintide dai mimetici delle incretine che hanno come bersaglio i recettori del GLP-1 o del GIP.

Uno studio parallelo del 2025 su eBioMedicine, condotto in topi obesi indotti dalla dieta e in animali knockout per RAMP1/3, ha dimostrato che le riduzioni dell'assunzione di cibo, del peso corporeo e della massa grassa relativa indotte dal cagrilintide, insieme all'attivazione neuronale nell'area postrema, richiedevano la presenza dei recettori AMY1 e AMY3. Nei topi knockout l'effetto di perdita di peso era abolito o marcatamente attenuato, mentre la calcitonina di

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

salmone mostrava un comportamento diverso. Questi risultati sono coerenti con la fisiologia dell'amilina, ma sono circoscritti a modelli di roditore. Limitazione: la biologia strutturale in vitro, i saggi di segnalazione su cellule e gli esperimenti preclinici a breve termine nei roditori non predicono l'occupazione recettoriale nell'essere umano, l'efficacia a lungo termine o la sicurezza nelle persone. È plausibile che la modulazione selettiva della segnalazione dell'amilina nel rombencefalo possa influenzare il bilancio energetico umano; ciò rimane teorico.

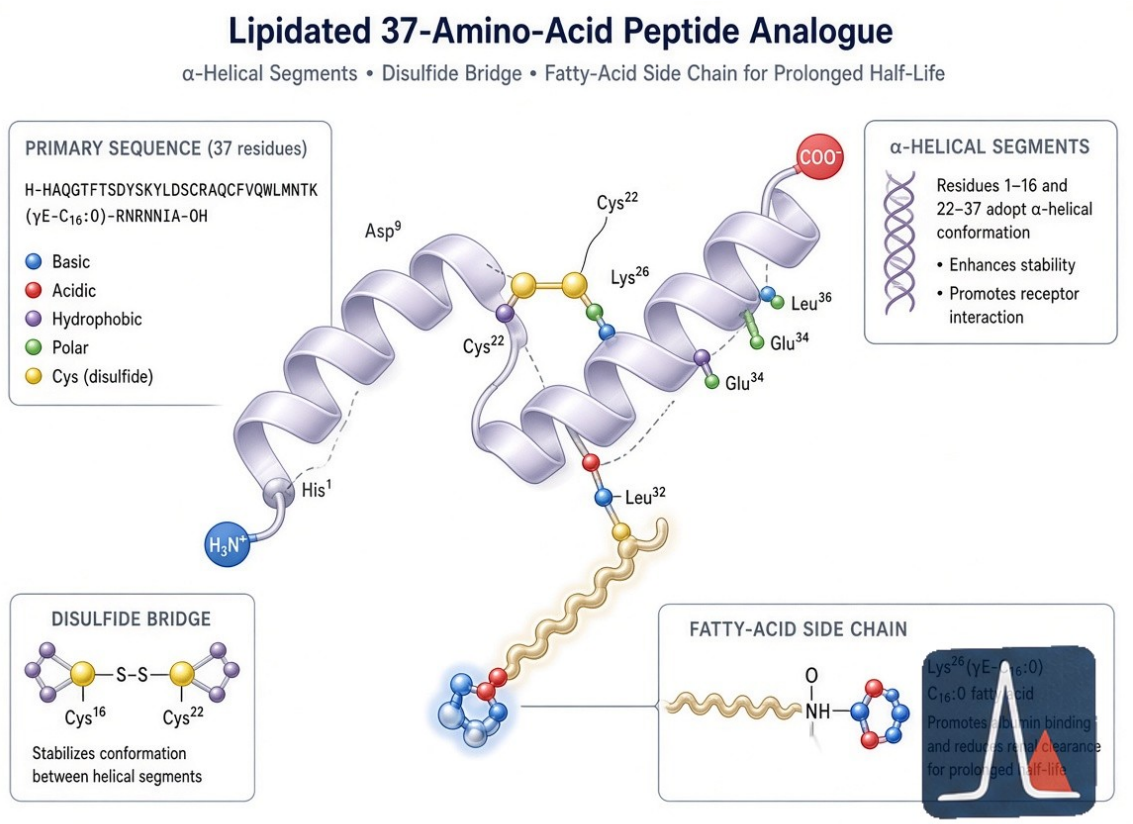


Figura 2. Rappresentazione stilizzata della struttura dell'analogo dell'amilina a lunga durata d'azione, con evidenza delle caratteristiche che consentono l'impegno recettoriale e la farmacocinetica.

Studio di fase 2 di individuazione della dose in monoterapia nel sovrappeso e nell'obesità (studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo e con liraglutide, 2021)

Lau et al. (Lancet, PMID 34798060, DOI 10.1016/S0140-6736(21)01751-7) reported a multicentre phase 2 trial that randomised 706 adults with overweight or obesity (BMI 27kg/m² with comorbidities or 30kg/m², without diabetes) to once-weekly subcutaneous cagrilintide (0.3, 0.6, 1.2, 2.4 or 4.5 mg), liraglutide 3.0 mg daily or placebo for 26 weeks after dose escalation, together with lifestyle intervention. Using the trial-product estimand, mean percentage weight loss ranged from 6.0 % to 10.8 % across cagrilintide doses versus 3.0 % with placebo (estimated treatment differences 3.0–7.8 percentage points, all p<0.001). The 4.5 mg dose produced 10.8 % loss versus 9.0 % with liraglutide (estimated treatment difference 1.8 percentage points, p=0.03). Gastrointestinal disorders (nausea, constipation, diarrhoea) were the most frequent adverse

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

events and occurred in a dose-related manner (41–63 % vs 32 % placebo); most were mild-to-moderate and transient. Permanent discontinuation due to adverse events occurred in approximately 10 % of participants across groups.

Gli autori hanno concluso che i risultati supportano l'ulteriore sviluppo di molecole con meccanismi nuovi per la gestione del peso. Limitazione: si trattava di uno studio di fase 2 di individuazione dell'intervallo di dose, della durata di 26 settimane, in una popolazione selezionata senza diabete; non era dimensionato per eventi rari, esiti cardiovascolari o il mantenimento del peso a lungo termine. Il successivo lavoro registrativo si è concentrato in larga misura sull'associazione a dose fissa con semaglutide. Il documento non fornisce alcuna informazione sulla purezza delle fiale per ricerca, sulla stabilità o sulla somministrazione nell'essere umano.

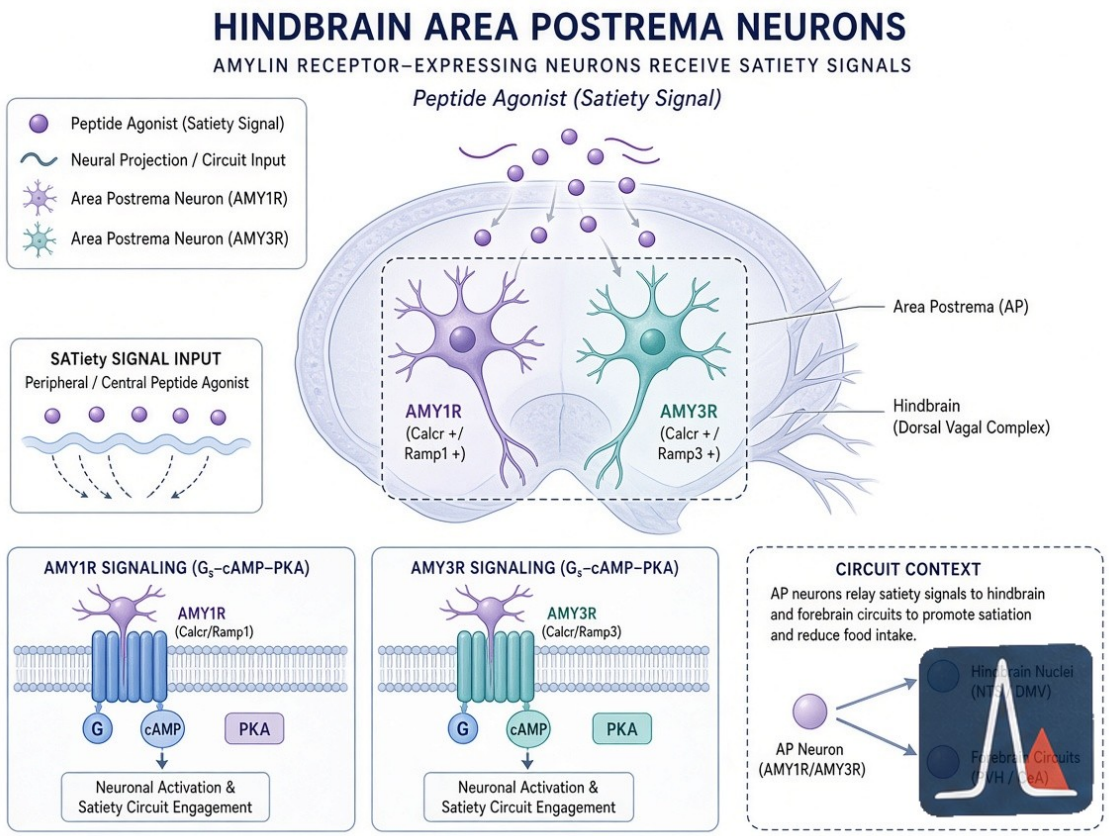


Figura 3. Schema dell'area postrema e del complesso vagale dorsale, in cui gli studi preclinici pubblicati localizzano la principale azione saziante degli agonisti dei recettori dell'amilina.

Studi di combinazione di fase 3 con Semaglutide (CagriSema) nel diabete di tipo 2 e nell'obesità (multipli studi clinici randomizzati in doppio cieco, controllati con placebo o con trattamento attivo, 2025–2026)

Diverse pubblicazioni del 2025–2026 sul New England Journal of Medicine, The Lancet e Lancet Diabetes & Endocrinology hanno descritto i programmi di fase 3 REDEFINE (incentrato sull'obesità) e REIMAGINE (incentrato sul diabete di tipo 2). In REIMAGINE 1 (diabete di tipo 2

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

precoce in soggetti naïve al trattamento, 40 settimane), CagriSema una volta alla settimana (cagrilintide 2.4 mg + semaglutide 2.4 mg oppure 1.0 mg + 1.0 mg) ha prodotto riduzioni dell'HbA1c di −1.8 e −1.5 punti percentuali rispetto a −0.1 con placebo e riduzioni del peso corporeo di −13.8 % e −11.8 % rispetto a −1.4 % (tutte le differenze stimate di trattamento rispetto al placebo statisticamente significative, $p<0.0001$). In REIMAGINE 2 (pazienti in terapia con metformina ± inibitore SGLT2, 68 settimane), CagriSema 2.4/2.4 mg è risultato superiore alla sola semaglutide 2.4 mg sia per l'HbA1c (−1.91 vs −1.75 punti percentuali) sia per il peso (−14.2 % vs −10.2 %). In REIMAGINE 3 (in aggiunta all'insulina basale) è stata osservata una superiorità analoga rispetto al placebo, senza aumento dell'ipoglicemia. Studi paralleli REDEFINE in adulti con obesità (con o senza diabete di tipo 2) hanno riportato perdite di peso medie del 13.7–20.4 % con CagriSema rispetto a circa il 3 % con placebo a 68 settimane, con elevate proporzioni di soggetti che hanno raggiunto una perdita 15% o 20%. Gli eventi avversi gastrointestinali si sono verificati nel 70–80 % dei partecipanti al trattamento attivo (rispetto a ~35 % con placebo), sono stati prevalentemente nausea, vomito, diarrea o stipsi e sono stati per lo più transitori e di entità lieve-moderata. I tassi di interruzione dovuti a eventi avversi sono rimasti bassi e comparabili al placebo in molte analisi.

Questi studi hanno registrato in modo coerente variazioni cardiometaboliche favorevoli (circonferenza della vita, pressione arteriosa, lipidi) come endpoint secondari. Limitazione: si trattava in tutti i casi di studi registrativi finanziati dallo sponsor, condotti in popolazioni specificate dal protocollo che ricevevano un intervento strutturato sullo stile di vita e una terapia di fondo; il follow-up finito (40–68 settimane), i criteri di inclusione selezionati e l'impiego di un'associazione farmaceutica a dose fissa limitano la generalizzabilità. Dati dedicati sugli esiti cardiovascolari e la sicurezza a lunghissimo termine restano oggetto di indagine in programmi in corso. I bracci di monoterapia o le sottoanalisi di questi studi hanno mostrato effetti rilevanti ma in genere di entità inferiore rispetto all'associazione, a sostegno della logica dei meccanismi complementari. Nessuno di questi documenti riguarda materiale in flaconcino per la ricerca.

È plausibile che l'attivazione concomitante delle vie dell'amilina e del GLP-1 possa produrre segnali di sazietà additivi nell'essere umano; si tratta di un'inferenza teorica desunta dai disegni degli studi e dai dati preclinici di complementarità, non di una proprietà dimostrata di alcun flaconcino.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

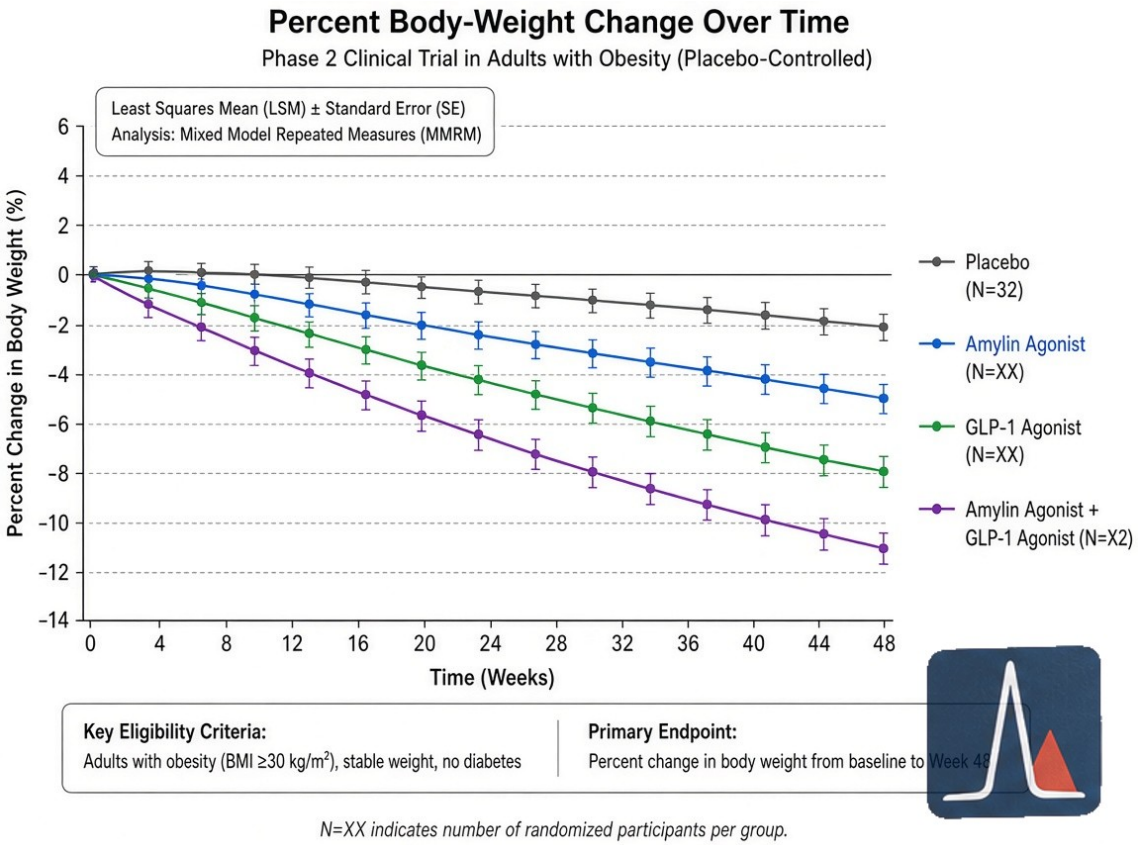


Figura 4. Rappresentazione concettuale delle traiettorie del peso corporeo per braccio assegnato riportate negli studi di fase 2 e di fase 3 su cagrilintide e CagriSema.

Sintesi delle evidenze e del contesto di ricerca

Nell'insieme della letteratura citata, il cagrilintide è presentato in modo uniforme come agonista del recettore dell'amilina. Nessun articolo qui esaminato lo confonde con i mimetici delle incretine; il programma CagriSema è invece esplicitamente fondato sulla premessa di circuiti del rombencefalo e dell'ipotalamo non sovrapposti. Il lavoro preclinico e strutturale fornisce un fondamento meccanicistico, mentre le relazioni cliniche forniscono stime quantitative dell'entità dell'effetto in coorti definite, insieme a dati di tollerabilità dominati dagli effetti di classe gastrointestinali. Osservazioni sfavorevoli o nulle sono riportate di routine: aumenti dose-dipendenti della nausea, tassi di interruzione modesti, assenza di plateau della perdita di peso negli studi più brevi e necessità di dati di esito a più lungo termine. Nessuno studio sull'essere umano qui sintetizzato ha valutato materiale di grado ricerca o materiale compounded, e nessuno ha affermato un'approvazione regolatoria o un'ampia sicurezza per l'uso al di fuori degli studi.

Il corpus delle evidenze resta quello di un agente farmaceutico sperimentale in fase avanzata di sviluppo. I ricercatori che utilizzano cagrilintide in ambito di laboratorio devono interpretare i risultati pubblicati rigorosamente nel contesto dei modelli, delle popolazioni e delle formulazioni effettivamente testati. Pubblicazioni future potranno affinare la comprensione della selettività dei sottotipi recettoriali, degli esiti cardiometabolici a lungo termine o delle strategie di combinazione, ma i dati attuali non forniscono alcun fondamento per l'estrapolazione alle fiale

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

per la ricerca.

Cagrilintide è destinato esclusivamente alla ricerca di laboratorio.

Fonti

• Lau DCW, Erichsen L, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160-2172. doi:10.1016/S0140-6736(21)01751-7. PMID: 34798060.
• Aroda VR, et al. Efficacy and safety of once-weekly cagrilintide-semaglutide (CagriSema) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise (REIMAGINE 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3a study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2026. doi:10.1016/S2213-8587(26)00126-9.
• Articoli corrispondenti REIMAGINE 2 e REIMAGINE 3 (Buse, Rosenstock et al., *Lancet Diabetes Endocrinol* and *Lancet*, 2026).
• Garvey WT, et al. Cagrilintide-Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2502082.
• Cao J, et al. Structural and dynamic features of cagrilintide binding to calcitonin and amylin receptors. *Nat Commun*. 2025. PMC11982234.
• Carvas AO, et al. Cagrilintide lowers bodyweight through brain amylin receptors 1 and 3. *eBioMedicine*. 2025. doi:10.1016/j.ebiom.2025.105836.
• Kruse T, et al. Development of cagrilintide (AM833). *J Med Chem*. 2021 (articolo di chimica dello sviluppo).

Sono stati consultati ulteriori articoli su meccanismo d’azione e metanalisi indicizzati su PubMed o Europe PMC (2025–2026) per verificare la coerenza della classificazione recettoriale. Tutte le citazioni sono letteratura primaria o resoconti diretti di trial. Non sono state utilizzate fonti di negozi, forum o non sottoposte a peer review.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

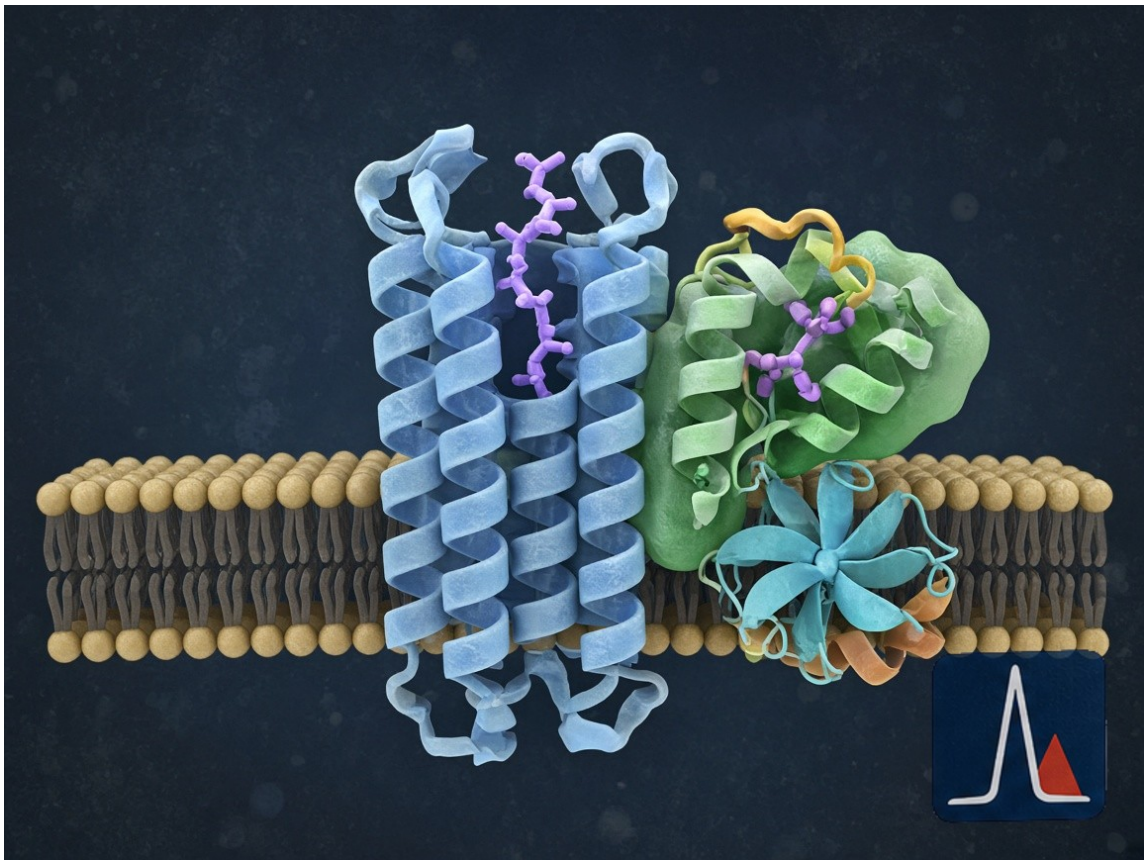


Figura 5. Rappresentazione stilizzata delle caratteristiche strutturali osservate in studi cryo-EM pubblicati di cagrilintide legato ai recettori dell’amilina e della calcitonina.

Tutte le informazioni e i prodotti discussi sono destinati esclusivamente all’uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.